



## Kadar Adiponektin pada subyek obes dengan maupun tanpa Resistensi Insulin

### *The Adiponection levels in obese subjects with and without Insulin Resistance*

Hariadi Hariawan

Cardiology Division, Department of Internal Medicine, Medical Faculty Gadjah Mada University/Sardjito General Hospital Yogyakarta

KATA KUNCI      *adiponektin; resistensi insulin; obes*  
KEYWORDS      *adiponectin; insulin resistance; obese*

**ABSTRAK**      *Adiponektin adalah suatu adipositokin yang dihasilkan dari jaringan lemak. Adiponektin mempunyai peranan penting dalam regulasi dari metabolisme glukosa dan resistensi insulin. Penelitian klinis menunjukkan bahwa kadar adiponektin lebih rendah pada subyek obes, diabetes dan penderita penyakit arteri koroner. Studi ini meneliti perbedaan kadar adiponektin pada subyek obes dengan resistensi insulin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar adiponektin antara subyek obes dengan resistensi insulin dibandingkan subyek obes normal. Kadar adiponektin plasma diperiksa pada 72 subyek dengan indeks massa tubuh (IMT)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Resistensi insulin diukur dengan menggunakan formula homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA IR) dari kadar insulin dan glukosa puasa. Kadar adiponektin plasma diukur dengan teknik ELISA. Diperiksa kadar glukosa darah, insulin dan profil lipid puasa. Hasilnya menunjukkan bahwa usia rerata adalah  $46.39 \pm 6.45$  tahun dengan IMT  $29.83 \pm 3.57 \text{ kg/m}^2$  dan kadar adiponektin  $4.2 \pm 1.79 \text{ } \mu\text{g/ml}$ . Kadar adiponektin lebih rendah bermakna pada subyek obes. Kadar adiponektin tidak berbeda bermakna antara subyek obes dengan dan tanpa resistensi insulin ( $P=0.41$ ). Tidak ada perbedaan proporsi seks diantara subyek obes dengan dan tanpa resistensi insulin ( $p=0.374$ ). Analisis regresi logistik menunjukkan perbedaan dalam IMT, lingkar pinggang dan kadar glukosa 2 jam setelah makan pada subyek dengan resistensi insulin. Dari penelitian ini tidak didapatkan adanya perbedaan kadar adiponektin pada subyek obes yang mengalami resistensi insulin dan yang tidak mengalami resistensi insulin.*

**ABSTRACT**      *Adiponectin is an adipocytokine exclusively expressed and secreted from adipose tissue. Adiponectin has an important role in the regulation of glucose metabolism and insulin resistancy. Clinical studies have shown that adiponectin levels are lower in individuals with obesity, diabetes and coronary artery disease. The present study investigated the difference between serum adiponectin levels in obese subjects and those with insulin resistance. The objective of this study was to find the difference of adiponectin levels between obese subjects with insulin resistance and normal*

*obese individuals. Plasma levels of adiponectin in 72 obese subjects with body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> was examined. Insulin resistance was assessed using the homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA IR) formula derived from fasting insulin and glucose levels. ELISA technique was employed to determine the plasma adiponectin levels. We examined the fasting blood glucose, insulin and blood lipid profile. The result showed that the mean of age was  $46.39 \pm 6.45$  years old with BMI  $29.83 \pm 3.57$  kg/m<sup>2</sup> and adiponectin levels  $4.2 \pm 1.79$   $\mu$ g/ml. Adiponectin levels were significantly lower in obese. Adiponectin levels were not significantly different between obese subjects with and without insulin resistance ( $p=0.41$ ). There was no difference in sex proportion between obese subjects with and without insulin resistance ( $p=0.374$ ). Logistic regression analysis revealed that BMI, waist circumference and 2 hours post prandial of glucose levels were affected in insulin resistance group. It was concluded that adiponectin levels were not significantly different between obese subjects with and without insulin resistance.*

Prevalensi orang obes meningkat secara cepat sesuai dengan perubahan pola hidup dan pola makan. Peningkatan prevalensi orang obes tampak pada penderita DM tipe 2, penyakit kardiovaskular, hipertensi dan kanker. Obes secara signifikan lebih sering menimbulkan kematian dibandingkan dengan berat badan normal (Jazet dkk., 2003; Ling Lu, 2006).

Obes berhubungan dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia serta merupakan faktor risiko besar DM dan penyakit kardiovaskular. Jaringan adiposa menghasilkan berbagai metabolit, hormon dan sitokin yang mengakibatkan resistensi insulin dan aterosklerosis. Asam lemak bebas jaringan adiposa mengakibatkan peningkatan sitokin adiposit seperti TNF $\alpha$ , plasminogen activator inhibitor type 1, interleukin 6, komplemen C3. Kadar adipositokin berkaitan dengan sensitivitas insulin dan fungsi endotel (Weyer dkk., 2001).

Adiponektin adalah hormon baru yang mempunyai aktifitas biologis penting terhadap metabolisme glukosa, lemak dan mempengaruhi terjadinya resistensi insulin. Studi ini diambil berdasarkan adanya dugaan bahwa kadar adiponektin plasma memiliki

peranan penting pada penderita yang mengalami resistensi insulin dan DM tipe 2 (Ling Lu, 2006).

Resistensi insulin dikenali sebagai kerusakan mendasar yang terjadi pada obes, sindrom metabolik dan DM. Studi menunjukkan bahwa jaringan adiposa dan hormon yang dihasilkan jaringan adiposa dan sitokin inflamasi berperan penting pada sensitivitas insulin. Disfungsi jaringan adiposa dapat menyebabkan resistensi insulin sistemik (Ruan, 2004).

Hubungan kuat yang berbanding terbalik antara kadar adiponektin dengan massa lemak intra abdominal diduga mendasari hubungan antara lemak visceral dengan resistensi insulin. Adiponektin berperan penting dalam mencegah sindrom metabolik. Hipoadiponektinemia lebih sering terjadi obes, terutama pada individu dengan akumulasi lemak di visceral (Chandran dkk., 2003; Matsuzawa, 2004). Penelitian ini ber-

*Correspondence:*

dr. Hariadi Hariawan, SpPD,SpJP(K), Cardiology Division, Department of Internal Medicine, Medical Faculty Gadjah Mada University/Sardjito General Hospital Yogyakarta, Jalan Kesehatan No.1, Sekip Yogyakarta 55281, kardiologi\_fkugm@yahoo.co.id

tujuan untuk menilai perbedaan kadar adiponektin pada subyek obes yang mengalami resistensi insulin dan yang tidak mengalami resistensi insulin.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Rancangan penelitian adalah studi potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di poliklinik endokrinologi unit rawat jalan RSUP Dr Sardjito dari bulan Oktober sampai November 2006. Populasi penelitian adalah subyek obes karyawan RS dan obes yang datang ke poliklinik *general check up*. Terdapat 72 subyek obes dalam penelitian ini. Kriteria Perkeni 2003 untuk diagnostik DM. Kriteria obes untuk Asia, yaitu  $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (Ling Lu, 2006).

Kriteria inklusi: subyek obes DM maupun bukan DM, berumur  $\leq 60$  tahun yang sedang tidak mendapatkan pengobatan medis maupun herbal. Kriteria eksklusi: obes yang mengidap penyakit kardiovaskular, liver, tiroid dan penderita yang mengalami infeksi akut.

Analisis *student's t test* digunakan untuk melihat perbedaan rerata kadar adiponektin pada penderita yang mengalami resistensi insulin dan yang tidak. Jika distribusi data tidak normal dilakukan uji *Mann Whitney U test*. Analisis regresi logistik dilakukan untuk variabel yang mempengaruhi terjadinya resistensi insulin. Uji *anova* digunakan untuk menilai variabel metabolik pada subyek kelompok DM, pre diabetes dan normal. Analisis *chi square* digunakan untuk mengolah data kategorikal. Batas nilai kemaknaan statistik adalah  $p < 0,05$ .

## HASIL

Diamati 72 orang obes dengan  $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Terdapat 28 subyek dengan resistensi insulin dan 44 subyek tanpa resistensi insulin. Semakin tua dan semakin obes seseorang akan mudah mengalami

resistensi insulin. Rerata usia  $46,39 \pm 6,45$  tahun dengan  $IMT 29,83 \pm 3,57 \text{ kg/m}^2$  (Tabel 1). Menurut klasifikasi WHO untuk orang Asia, rerata  $IMT$  termasuk dalam kategori obes I dengan risiko morbiditas tingkat sedang. Populasi obes lebih banyak perempuan (54,2%).

Kadar adiponektin pada obes dengan resistensi insulin berkisar  $1,8-8,29 \text{ } \mu\text{g/ml}$  dan yang tidak mengalami resistensi insulin  $1,8 - 9,04 \text{ } \mu\text{g/ml}$ . Nilai HOMA IR kelompok resistensi insulin berkisar  $2,8-11,1$ , sedangkan tanpa resistensi insulin,  $HOMA IR = 0,5$  sampai  $2,7$ . Tabel 1 memperlihatkan karakteristik subyek penelitian pada 72 subyek obes.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Parameter	Mean $\pm$ SD (n=72)
Jenis kelamin (%)	
Laki-laki (n=33)	45,8%
Perempuan (n=49)	54,2%
Umur (tahun)	$46,39 \pm 6,45$
$IMT (\text{kg/m}^2)^*$	$29,83 \pm 3,57$
Gula darah puasa (mg/dl)*	$122,06 \pm 43,22$
Gula darah 2 jam PP (mg/dl)*	$163,08 \pm 78,72$
Lingkar pinggang (cm)	$92,5 \pm 8,83$
Lingkar panggul (cm)*	$105,15 \pm 7,93$
Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )*	$10,47 \pm 15,43$
HOMA IR*	$3,14 \pm 4,57$
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	$4,2 \pm 1,79$
Kolesterol total (mg/dl)	$220,96 \pm 39,54$
LDL (mg/dl)	$140,74 \pm 31,98$
HDL (mg/dl)	$52,24 \pm 10,68$
Trigliserida (mg/dl) *	$175,07 \pm 98,45$
Small dense	$1,29 \pm 0,2$

*IMT*= Indeks masa tubuh, *PP*= *post prandial*, *HOMA IR*= *homeostasis model assesment insulin resistance*, *LDL*= *low density lipoprotein*, *HDL*= *high density lipoprotein*, *SD*= standar deviasi, \* = distribusi data tidak normal

Tabel 2 memperlihatkan rerata hasil pemeriksaan fisik dan biokimiawi 72 subyek obes.

Terdapat perbedaan nilai resistensi insulin terhadap variabel: kadar GD puasa, 2 jam pp, lingkaran pinggang dan kadar insulin. Kadar adiponektin lebih rendah pada kelompok obes yang mengalami resistensi insulin, namun tidak didapatkan perbedaan kadar adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ ) pada kelompok obes yang mengalami resistensi insulin ( $3,99 \pm 1,44$ ) dengan yang tidak mengalami resistensi insulin ( $4,34 \pm 1,98$ ) ( $p = 0,41$ , 95% IK =  $-0,54 - 1,22$ ).

Tabel 3 di atas membuktikan bahwa IMT, lingkaran pinggang, DM dan kadar GD 2 jam pp merupakan variabel yang berpengaruh terhadap resistensi insulin. Penderita obes yang masuk dalam penelitian ini

terbagi dalam 3 kelompok yaitu DM sebanyak 29, pre diabetes 28 dan kelompok normal 15 subyek.

Hasil analisis uji Anova menunjukkan terdapat perbedaan kadar GD puasa, 2 jam pp, trigliserida pada kelompok obes yang menderita DM, pre diabetes dan subyek normal (Tabel 4). Tidak ditemukan perbedaan kadar adiponektin pada ke-3 kelompok subyek obes, namun pada kelompok jenis kelamin laki-laki (33 subyek) dan perempuan (39 subyek) obes ditemukan adanya perbedaan kadar adiponektin, pada perempuan ( $5,07 \pm 1,76 \mu\text{g/ml}$ ) lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki ( $3,18 \pm 1,17 \mu\text{g/ml}$ ) ( $p < 0,001$ , 95% IK =  $-2,62 - -1,18$ ).

Tabel 2. Pemeriksaan fisik dan Biokimia terhadap resistensi insulin

Parameter	HOMA IR $\leq 2,77$	HOMA IR $> 2,77$	p	95% IK
	Mean $\pm$ SD (n=44)	Mean $\pm$ SD Mean $\pm$ SD		
Umur (tahun)	45,45 $\pm$ 6,96	47,86 $\pm$ 5,32	0,124	-5,48 - 0,66
Jenis kelamin (%)				
Laki-laki	50% (n=22)	39,3% (n=11)	0,374	
Perempuan	50% (n=22)	60,7% (n=17)		
IMT ( $\text{kg/m}^2$ )	28,92 $\pm$ 2,64	31,27 $\pm$ 4,35	0,273	
Gula darah puasa (mg/dl)	102 $\pm$ 25,24	153,57 $\pm$ 47	0,001	
Gula darah 2 jam PP (mg/dl)	126,84 $\pm$ 44,5	220,04 $\pm$ 87,3	0,007	
Lingkar pinggang (cm)	90,08 $\pm$ 6,48	96,30 $\pm$ 10,66	0,003	-10,25 - -2,19
Lingkar panggul (cm)	104,06 $\pm$ 6,41	106,86 $\pm$ 9,76	0,938	
Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )	5,97 $\pm$ 2,28	17,55 $\pm$ 23,09	0,007	
Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )	4,34 $\pm$ 1,98	3,99 $\pm$ 1,44	0,410	-0,54 - 1,22
Kolesterol total (mg/dl)	217,2 $\pm$ 41,4	226,86 $\pm$ 36,3	0,316	-28,72 - 9,41
LDL (mg/dl)	140 $\pm$ 34,03	140 $\pm$ 34,03	0,809	-17,41 - 13,63
HDL (mg/dl)	50,84 $\pm$ 9,61	50,84 $\pm$ 9,61	0,166	-8,7 - 1,53
Trigliserida (mg/dl)	158,8 $\pm$ 80,8	200,71 $\pm$ 118,2	0,244	
Small dense	1,31 $\pm$ 0,19	1,27 $\pm$ 0,21	0,417	-0,59 - 0,14

IMT= Indeks masa tubuh, PP= *post prandial*, HOMA IR= *homeostasis model assesment insulin resistance*, LDL= *low density lipoprotein*, HDL= *high density lipoprotein*, SD= standar deviasi, IK= indeks kepercayaan

Tabel 3. Variabel yang mempengaruhi resistensi insulin

Parameter	B	S.E	p	Exp (B)
IMT	0,448	0,137	0,001	1.565
Lingkar pinggang	0,165	0,052	0,001	1,179
Gula darah puasa	0,028	0,017	0,109	1,028
Gula darah 2 jam PP	0,019	0,01	0,041	1,020

IMT= Indeks masa tubuh, PP= *post prandial*, B= estimasi beta, Exp= eksponensial, SE= standar error

Tabel 4. Perbedaan rerata variabel metabolik pada subyek obes (DM tipe 2, pre diabetes dan normal)

Parameter	DM tipe 2 (n=29)	Pre DM (n=15)	Normal n=28)	p
Gula darah puasa (mg/dl)	158,48±44,89	91,1±8,59	109,4±21,55	<0,001
Gula darah 2 jam PP (mg/dl)	238,21±71,93	101,68±17,56	132,47±15,83	<0,001
Trigliserida (mg/dl)	208,69±117,72	163,18±90,77	32,27±30,91	<0,001

## PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan dua kelompok penderita obes berdasarkan HOMA IR, yaitu kelompok resistensi insulin dengan HOMA IR > 2,77 dan kelompok yang tidak mengalami resistensi insulin (HOMA IR ≤ 2,77). Subyek penelitian terdiri dari 28 orang (38,9%) yang mengalami resistensi insulin dan 44 orang (61,1%) yang tidak mengalami resistensi insulin. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa pada kelompok obes akan mengalami resistensi insulin (Silha dkk., 2003; Yang dkk., 2002). Peningkatan kadar trigliserida dan asam lemak bebas pada orang obes memberi kontribusi pada resistensi insulin (Bray, 2004; Kahn & Flier, 2000; Rattarasam & Leelawattana, 2003).

Dari hasil pengukuran TB dan BB dapat dihitung IMT, didapatkan rerata IMT 29,83±3,57 kg/m<sup>2</sup>, menurut WHO termasuk dalam kategori obes I (IMT=25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) dengan risiko morbiditas tingkat sedang.

Orang obes memiliki risiko mengalami penyakit sindrom metabolik, DM tipe 2, hipertensi dan semua ini merupakan faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular (Dulloo dkk., 2006). Penelitian lain menyatakan bahwa subyek obes dengan kadar adiponektin rendah memiliki risiko PJK lebih besar (Yang dkk., 2002).

Penelitian kami menemukan populasi obes perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki, dengan rerata usia 46 tahun. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa perempuan Kaukasia obes lebih tinggi jumlahnya dibandingkan obes laki-laki Kaukasia. Penelitian lain menyebutkan bahwa subyek obes yang mengalami resistensi insulin lebih banyak ditemukan pada usia tua, namun pada penelitian kami tidak didapati. Hal ini disebabkan distribusi umur yang kurang merata (Simmons & Thompson, 2003).

Adiponektin adalah jaringan spesifik protein plasma. Kadar adiponektin ditemukan menurun pada subyek obes atau penderita DM tipe 2. Kadar adiponektin yang

rendah berkaitan erat dengan resistensi insulin dan obesitas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar adiponektin yang rendah merupakan prediktor untuk terjadinya DM di kemudian hari dan PJK (Yang dkk., 2002; Daimon dkk., 2003; Snehalatha & Mukesh, 2003). Penimbunan lemak visceral berkaitan dengan rendahnya kadar adiponektin pada subyek obes. Kadar adiponektin berbanding terbalik dengan IMT. Kadar adiponektin yang rendah berpotensi menyebabkan resistensi insulin (Bacha & Saad, 2004; Hotta dkk., 2000). Hasil penelitian kami menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar adiponektin pada subyek obes yang mengalami resistensi insulin dengan yang tidak mengalami resistensi insulin ( $p = 0,410$ ). Demikian juga subyek obes yang telah dikelompokkan dalam subyek yang mengalami DM, pre DM dan subyek normal ( $p = 0,385$ ). Hal ini disebabkan pengukuran kriteria obes pada penelitian ini didasarkan atas IMT, tidak didasarkan atas kriteria obes dengan pengukuran lemak abdomen (lingkar perut untuk laki-laki Asia  $\geq 90$  cm dan  $> 80$  cm untuk wanita). Lemak abdomen memegang peranan penting pada resistensi insulin (Miyazaki dkk., 2002; Rattarasarn, 2006). Pengukuran besarnya lemak abdomen akan lebih akurat dengan menggunakan *computed tomography scan* abdomen (Havel, 2004). Pengukuran lemak abdomen (lemak sentral) lebih akurat dalam menilai resistensi insulin dibandingkan dengan pengukuran lemak subkutan (lemak perifer) (Kahn & Flier, 2000). Lemak abdomen memiliki efek lipolitik yang tinggi yang dapat menyebabkan pelepasan asam lemak bebas yang menjadi dasar terjadinya resistensi insulin. Faktor lain yang berpengaruh pada penelitian ini adalah proporsi perempuan yang lebih besar pada kelompok obes yang mengalami resistensi insulin, sehingga tidak terdapat perbedaan kadar adiponektin pada subyek obes dengan dan tanpa resistensi insulin.

Terdapat hubungan terbalik antara adiponektin dan berat badan (BB). Penelitian *cross sectional* menunjukkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara kadar adiponektin dengan IMT. Penurunan BB secara signifikan menimbulkan kenaikan kadar adiponektin pada penderita DM. Perubahan kadar adiponektin berhubungan dengan perubahan IMT, lingkaran pinggang dan panggul serta kadar glukosa plasma (Okamoto dkk., 2006; Trujillo, 2005). Hasil penelitian kami menunjukkan IMT dan lingkaran pinggang merupakan variabel yang berpengaruh terhadap resistensi insulin. Hasil ini menunjukkan bahwa penderita yang mengalami resistensi insulin memiliki IMT yang lebih besar.

Pada subyek obes yang mengalami resistensi insulin terjadi hambatan kerja insulin baik di hati, otot maupun jaringan adiposa. Akibat terjadinya resistensi insulin di hati proses glukoneogenesis meningkat sehingga kadar glukosa puasa akan meningkat. Hal yang sama juga dilaporkan oleh penelitian lain (Ramachandran & Snehalatha, 2003; Yu dkk., 2002). Pada penelitian ini ternyata bukan hanya kadar GDN saja yang mengalami peningkatan, tetapi juga kadar GD 2 jam *pp*, kolesterol total dan trigliserida. Hiperglikemia menyebabkan juga resistensi insulin dan dislipidemia. Kadar GD yang meningkat disebabkan kadar adiponektin rendah dalam penelitian ini yaitu rerata  $4,2 \pm 1,79$   $\mu\text{g/ml}$ , sehingga tidak dapat menekan produksi glukosa endogen. Kadar adiponektin ditemukan menurun sampai di bawah  $4$   $\mu\text{g/ml}$  terutama pada subyek obes, DM tipe 2, resistensi insulin dan dislipidemia. Hipertrigliseridemia merupakan bagian pada proses perkembangan aterosklerosis bersama-sama dengan disregulasi protein yang berasal dari adiposit seperti peningkatan PAI-1 dan hipoadiponektinemia (Hotta dkk., 2000).

Penelitian lain dengan IMT yang bervariasi ternyata memberi kesimpulan yang

sama (Matsubara dkk., 2002; Choi dkk., 2004). Hubungan adiponektin dengan DM telah banyak dilaporkan, dimana pada DM ditemukan kadar adiponektin yang rendah (Choi dkk., 2004; Schulze dkk., 2004). Pada penelitian ini terlihat bahwa subyek obes memiliki kadar adiponektin yang rendah. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian lain yang serupa (Engeli dkk., 2003; Matsubara dkk., 2002).

Asam lemak bebas ditemukan meningkat pada subyek obes dan terutama yang mengalami DM. Peningkatan kadar asam lemak bebas akan mempengaruhi kadar lipid dalam darah. Kelainan lipid yang akan ditemukan pada resistensi insulin adalah kolesterol HDL yang rendah dan trigliserid yang tinggi. Telah dilaporkan sebelumnya bahwa terdapat hubungan yang erat antara resistensi insulin dan obesitas dengan rendahnya kadar kolesterol HDL yang rendah dan trigliserid yang tinggi (Yu dkk., 2002; Matsubara dkk., 2002; Winzer dkk., 2004). Pada penelitian ini terdapat peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida.

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Pertama, pengukuran kriteria obes hanya berdasarkan IMT, tidak berdasarkan pengukuran lemak abdomen dengan *CT scan* abdomen yang lebih akurat dalam menilai resistensi insulin. Kedua, beberapa faktor yang mempengaruhi kadar adiponektin dan resistensi insulin seperti asam lemak bebas, aktivitas fisik, penurunan berat badan dan pemberian obat hipoglikemik PPAR $\gamma$  agonis yang tidak dikendalikan.

### Simpulan

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan kadar adiponektin pada subyek obes yang mengalami resistensi insulin dan yang tidak mengalami resistensi insulin.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih untuk dr. Ahmad Mekah, SpPD yang telah berpartisipasi aktif dalam penelitian ini.

### KEPUSTAKAAN

- Bacha F & Saad R 2004. Adiponectin in Youth: Relationship to Visceral Adiposity, Insulin Sensitivity and  $\beta$  Cell Function, *Diabetes Care*, 27:547-552
- Bray GA 2004. Obesity is a Chronic, Relapsing Neurochemical Disease. *Int J Obes Relat Metab Disorder*.; 28: 34-38
- Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR 2003. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care*.; 26: 2442-2450
- Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA 2004. Serum Adiponectin Concentrations Predict the Development of Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome in the Elderly Koreans. *Clinical Endocrinology*.; 61: 75-80
- Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A 2003. Decreased Serum Levels of Adiponectin Area a Risk Factor for the Progression to Type 2 Diabetes in the Japanese Population. *Diabetes Care*.; 26: 2015-2020
- Dulloo AG, Antic V, Montani JP 2006. Pathogenesis of the Worst Killer of the 21 st Century. *Int J Obese Relat Metab Disord*.; 26 (2): S1-S2
- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer A, Luft FC 2003. Association between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Woman. *Diabetes*.; 52: 942-947
- Havel PJ 2004. Update on Adipocytes Hormones. Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes*. 2004; 53 (1): S143-S1152.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y 2000. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.; 20:1595-1599
- Jazet IM, Pijl H, Meinders AE 2003. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: Impact on Insulin Resistance. *Neth J Med*.; 61: 194-212
- Kahn BB, and Flier JS 2000. Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Invest*.; 106 (4): 473-481
- Ling Lu H 2006. Roles of Adipocyte Derived Hormone Adiponectin and Resistin in Insulin Resistance of Type 2 Diabetes. *World J Gastroenterol*.; 12(11): 1747-1751
- Matsubara M, Maruoka S, and Katayose S 2002. Inverse Relationship between Plasma Adiponectin and Leptin Concentrations in Normal Weight and Obese Women. *Eur J Endocrinology*.; 147: 173-180

- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I 2004. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.*; 24: 29-33
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wacjberg E 2002. Abdominal Fat Distribution and Peripheral and Hepatic Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*; 283: E1135-E1143.
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y 2006. Adiponectin: A Key Adipocytokine in Metabolic Syndrome. *Clinical Science.*; 110: 267-278
- Ramachandran A, Snehalata 2003. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Urban Population in India. *Diabetes Care.*; 20: 220-224
- Rattarasarn C 2006. Physiological and Pathophysiological Regulation of Regional Adipose Tissue in the Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Acta Physiol.*; 186: 87-10
- Rattarasarn C, Leelawattana 2003. Relationships of Body Fat Distribution, Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk Factors in Lean, Healthy Nondiabetic Thai Men and Women. *Diabetes Res Clin Pract.*; 60: 87-94.
- Ruan H 2004. Regulation of Insulin Sensitivity by Adipose Tissue Derived Hormones and Inflammatory Cytokines. *Cur Opin Lipidol.*; 15: 297-302
- Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB 2004. Relationship between Adiponectin and Glicemic Control, Blood Lipids, and Inflammatory Penandas in Men with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.*; 27: 1680-1687
- Simmons D, and Thompson CF 2003. Prevalence of the Metabolic Syndrome Adult New Zealanders. *Diabetes Care.*; 27 (12):3002-3004
- Snehalatha C, Mukesh B 2003. Plasma Adiponectin Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care.*; 26: 3226-3229
- Trujillo ME 2005. Adiponectin - Journey from an Adipocyte Secretory Protein to Biomarker of the Metabolic Syndrome. *J Intern Med.*; 257: 167-175
- Weyer C, Funahashi, Tanaka S, Hotta K 2001. Hypoadiponectinemia in Obesity and Diabetes melitus tipe 2: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia; *J Clin Endocrinol Metab.*; 86: 1930-1935
- Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M 2004. Plasma Adiponectin, Insulin Sensitivity and Subclinical Inflammation in Women with Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.*; 27: 1721-1727
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S 2002. Plasma Adiponectin Levels in Overweight and Obese Asians. *Obesity Research.*; 10 (11):1104-1110
- Yu JG, Javorsci S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA 2002. The Effect of Thiazolidinediones on Plasma Adiponectin Levels in Normal, Obese and Type 2 Diabetes Subjects. *Diabetes.*; 51: 2968-2974